

## 폐쇄회로 장치에 의한 TDI-흡입 기관지유발시험

연세대학교 의과대학 내과학교실

김철우·최영화·강석민·박중원·홍천수

### 서 론

직업성 천식은 직업환경과 관련된 호흡기 질환중 가장 흔하며 면역학적 또는 비면역학적 기전으로 발생한다<sup>1)</sup>. 직업성 천식을 일으키는 원인물질은 현재 200여가지 이상 밝혀져 있으며 그중 isocyanate, 특히 toluene diisocyanate (TDI)가 전세계적으로 가장 중요한 유발물질로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 국내에서도 1978년 강 등<sup>3)</sup>이 폴리우레탄 직업성 천식 1례를 보고한 이래 지금까지 수십 예가 보고되고 있다<sup>4-14)</sup>.

TDI 유발성 천식의 진단에는 작업과 관련하여 TDI에 노출된 후 증상이 나타나거나 악화되며 직장을 쉬는 경우 증상이 소실되는 특징적인 증세를 보이는 경우 도움이 되나 이러한 임상양상만으로 확진할 수는 없으며<sup>15)</sup>, 작업 전·후의 비특이적 기관지 과민성 및 최고 호기 속도(peak expiratory flow rate, PEFR)의 변화도 진단적 가치는 있으나 TDI-흡입 기관지 유발시험보다는 진단 성적이 좋지 않다<sup>16)</sup>.

TDI 유발성 천식의 확진은 TDI-흡입 기관지 유발시험으로 가능하나 현재까지 우리나라

는 표준화된 흡입 유발검사 방법은 없는 상태로서 일부 기관에서는 유발검사실에서 폴리우레탄(polyurethan) 성분을 분무시키는 방법으로, 다른 기관에서는 용기에 TDI를 담아 그 종기를 흡입하는 방법으로 시행되어 왔다. 그러나 이러한 유발검사방법은 흡입하는 TDI의 농도를 일정하게 유지할 수 없으며 그로 인하여 폭로허용 최고한도 이상의 TDI가 흡입될 수 있으며, 또한 검사를 받는 환자 이외에 검사를 시행하는 의료인에게 TDI 감작을 일으킬 수 있는 문제점이 지적되고 있다. 한편 외국에서는 일정한 온도 및 습도를 유지한 작은 유발검사실에서 TDI-혼합공기가 일정하게 흐르게 하여 검사하는 방법<sup>17)</sup> 또는 폐쇄회로 방식으로 운반되는 TDI를 환기장치가 설비된 후드 아래에서 마스크를 통하여 흡입되는 TDI의 농도를 일정하게 유지할 수 있게 하는 새로운 폐쇄회로 방식의 유발검사가 제시되어 좋은 성적을 보고한 바 있다<sup>18)</sup>.

이에 저자들은 기존의 폐쇄회로 장치 도안을 이용하여 이를 간단히 변형한 폐쇄회로 방식의 TDI-흡입 유발시험 장치를 고안하여 병력상 TDI 유발성 천식이 의심되는 환자에서 TDI-흡입 유발시험을 시행하여 그 유용성을 검토하였다.

\* 본 연구는 1995년도 연세대학교 의과대학 과별 project 연구비로 이루어졌다.

통신연락처 : 연세의대 내과 홍천수

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1994년 12월부터 1995년 8월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 알레르기 내과에 내원하여 병력상 TDI-유발성 기관지 천식이 의심되는 7례를 대상으로 하였다. 이들 중 남자는 6례(85.7%), 여자는 1례(14.3%)이었고 연령분포는 36세부터 69세까지였으며 평균 연령은  $45.9 \pm 10.8$ 세였다(Table 1).

**Table 1. Baseline characteristics of 7 challenged subjects.**

Subject	Sex	Age	Exposure duration*	Symptom duration*	Occupation	Atopy <sup>†</sup>	Serum IgE (U/ml)	
							duration	(U/ml)
1	M	45	3.5	0.4	기계공장	(+)	516	
2	M	41	6.9	0.5	가구공장	(-)	18	
3	F	45	4.6	2.0	가구공장	(+)	2,036	
4	M	69	2.0	1.0	농 부	(+)	268	
5	M	39	8.9	3.1	조선소	(+)	1,528	
6	M	36	4.1	0.8	기계공장	(+)	441	
7	M	46	6.0	6.5	TDI제조회사	(-)	17	

\* year

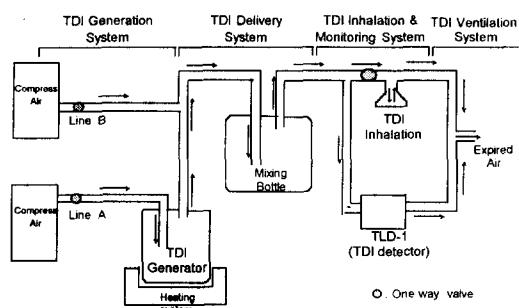
† presence of one or more positive( $\geq 2+$ ) skin reaction to common inhalant allergens

### 2. 방법

#### 1) 폐쇄회로 유발장치

TDI-흡입 폐쇄회로 장치는 크게 네부분, 즉 TDI-발생부, 운반부, 흡입 및 농도 측정부 및 배기부로 구성되어 있다(Fig. 1). TDI-발생부는 TDI를 담는 유리병 및 예열장치로 구성되어 있어서 일정한 온도( $60^{\circ}\text{C}$ )로 예열되어 가스화된 TDI에 line A를 통한 저속( $1.5\text{L}/\text{min}$ )의 압축공기가 혼합되게 되어 있다. 혼합된 TDI-압축공기는 실리콘 관을 통하여 TDI 운반부로 흐르며, 여기에 line B를 통한 보다 빠른 속도(보통  $7\text{-}8\text{L}/\text{min}$ )의 압축공기와 합쳐

져서 가스혼합병에 도달되어 흡입에 적당한 가스로 혼합된다. 혼합된 TDI-압축공기는 실리콘 관을 통하여 환자에게 도달되어 흡입하게 되며, 흡입부는 일방향 밸브(one-way valve)로 구성되어 있어 흡입 후 배출한 TDI-혼합공기는 배기부를 통하여 검사실 외부로 배출되게 하였다. TDI-흡입부는 흡입되는 TDI의 농도를 측정하는 장치, 즉 TDI-1 toxic gas detector(MDA Scientific, USA)를 이용하여 흡입하는 TDI의 농도를 1분 간격으로 측정하며 line A 및 Line B의 압축공기 유속을 조절하여 TDI의 농도를 일정하게 유지하도록 구성되어 있다.



**Fig. 1. Schematic presentation of closed-circuit devices for TDI challenge test.**

#### 2) 폐쇄회로 장치에 의한 TDI-흡입 유발시험

유발시험 전 TDI 2cc를 TDI 발생부의 유리병에 넣은 후  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 정도 예열하여 TDI를 흡입에 유리한 가스형태로 만든 후 유발시험을 시행하였다. 유발검사는 먼저 환자의 기저 폐기능을 측정하여 FEV<sub>1</sub>이 기대치의 80% 이상인 경우에만 시행하였다. 기저 폐기능 측정후 TDI없이 압축공기만을 20분간 흡입후 다시 폐기능을 측정하여 압축공기 흡입전·후의 FEV<sub>1</sub>이 10% 이상 차이를 보이지 않을 때에만 검사를 진행하였다. 6례에서는 흡입 TDI 농도를 20ppb(parts per billion) 전후로 유지하게

압축공기 A 및 B의 유속을 조절하면서 TDI를 20분간 흡입시킨 후 일정 시간간격, 즉 TDI 흡입후 10분 간격으로 3회, 30분 간격 1회 및 이후 매시간 간격으로 폐기능을 검사하였으며, 흡입도중 심한 증상이 나타나거나 불편감 등으로 인하여 더 이상의 흡입이 어려운 경우에는 흡입을 중지한 후 동일한 시간간격으로 폐기능을 측정하였다. 위의 6례의 검사결과 5례에서 FEV<sub>1</sub>의 감소가 심한 천식발작이 나타나 다른 1례에서는 유발검사 방법을 다소 변경하였다. 즉 첫번째 유발검사날에는 TDI 흡입없이 압축 공기만을 20분간 흡입후 하루종일 폐기능 상태를 측정하였으며 유발검사 이틀째에는 5ppb 농도의 TDI를 20분간 흡입후 10분간격으로 2회 폐기능을 측정하였으나 폐기능의 변화가 없어 다시 10ppb 농도로 30분간 TDI를 더 흡입 시킨 후 동일한 시간 간격으로 폐기능을 측정하였다.

### 3) 기타검사

내원당시 Wright 최고유속측정기를 사용하여 최고 호기속도를 측정하였다. 또한 환자의 상태가 호전되어 무증상인 상태에서 폐기능 검사 및 Chai 등<sup>20)</sup>의 방법을 변형한 Methacholine 유발시험을 시행하였다.

Bencard사(England)의 50종의 흡입성 알레르겐을 이용하여 환자의 등에 알레르기 피부 단자 시험을 시행하였고, 3M사의 PRIST kit를 사용하여 혈청 총 IgE를 측정하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 특성

대상환자의 직업력상 TDI 노출후 증세가 나타날 때까지의 평균 노출기간은  $5.1 \pm 2.4$ 년이었다(Table 1). 평균 증상기간은  $2.7 \pm 3.3$ 년이었으며 5례(71.4%)에서 피부 단자시험상 하나 이상의 흡입성 알레르겐에 2+ 이상의 양성

반응을 보였으며 2례(28.6%)에서 모든 흡입 성 알레르겐에 음성반응을 보였다. 환자의 직업을 살펴보면 2례(subject 2, 3)는 가구공장의 직공이었으며 3례(subject 1, 5, 6)는 기계공장 또는 조선소의 도장공이었다. 1례(subject 7)는 TDI를 제조하는 화학회사의 관리사원이었으며 또다른 1례(subject 4)는 농부이었고 TDI 취급의 과거력은 없었으며 집근처에 있는 TDI를 취급하는 가구공장에 의하여 TDI에 감작된 것으로 확인되었다. 7례중 1례(subject 2)에서 내원당시 Wright 최고유속 측정기로 측정한 최고유속이 심하게 저하되어 있어서 경구용 스테로이드제제를 포함하는 약물치료를 시행하였다. 유발검사 당시 4례(subject 1, 3, 6, 7)에서는 약물치료가 필요 없었으며 2례(subject 2, 4)에서는 스테로이드 흡입제, sodium cromoglycate 흡입제 및 경구용 기관지 확장제 치료를 시행받고 있었으며, 1례(subject 5)는 스테로이드 흡입제 및 sodium cromoglycate 흡입제를 사용하고 있었다. 약물치료를 시행받는 환자들은 검사 하루전부터 약물 사용을 중지하였으며 7례 모두에서 TDI-흡입 유발시험 직전에 시행한 폐기능 검사상 비교적 양호한 상태였고 methacholine PC<sub>20</sub>은 0.13mg/ml에서 7.41mg/ml로 다양하였다 (Table 2).

### 2. TDI-흡입 기관지유발시험

7례중 6례(Subject 1-6)는 TDI의 농도를 20ppb 전후에서 20분간 흡입하도록 하였으며, 다른 1례(subject 7)는 5ppb 농도로 20분간 흡입후 폐기능 측정결과 폐기능의 변화가 없어 곧 10ppb 농도로 20분간 더 흡입하게한 후 폐기능을 측정하였다. 유발시험 결과 3례(subject 1-3)에서 20분 모두 흡입후 2례에서 초기 천식반응을, 1례에서 후기 천식반응을 보였다. 다른 3례(subject 4-6)에서는 20분간 흡

**Table 2. Prechallenge pulmonary function of 7 subjects**

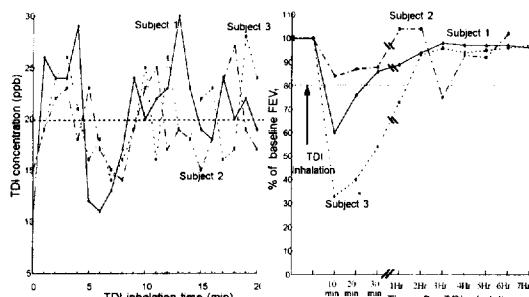
Subject	PEFR at 1st visit	PFT before challenge test		Methacholine	Drug TX. <sup>+</sup>	PC <sub>20</sub> (mg/ml) at challenge
		FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> /FVC MMEF	PC <sub>20</sub> (mg/ml)	None	
1	117.2	121.0	95.0	77.0	7.41	None
2	34.5	91.9	102.3	72.6	0.56	P,I,B.O.
3	77.2	99.1	116.4	82.8	0.59	None
4	92.6	76.2	92.8	48.0	0.13	P,I,B.O.
5	112.4	89.1	82.1	42.6	1.92	P,I
6	103.0	99.4	94.0	66.4	0.56	None
7	101.4	89.3	100.8	61.1	0.54	None
Mean	91.2	95.1	97.6	64.4	0.79	
S.D.	28.2	13.8	10.6	14.9	3.55	

\* : % of predicted value

+ ; P : Purmicort turbuhaler, I : Intal(DSCG) inhaler,  
B.O. : oral bronchodilator

입 도중 환자의 증상이 심해져 흡입을 중단하였으며 2례에서 이중 천식반응, 1례에서 비전형적인 반응인 지속적-즉시형(prolonged immediate) 천식반응을 보였으며 흡입농도 10ppb로 시행한 1례(subject 7)에서는 후기 천식반응을 보였다(Table 3).

TDI 흡입도중 1분 간격으로 TDI-I toxic gas detector로 측정한 TDI의 농도를 살펴보면



**Fig. 2. TDI concentration recorded in subject 1-3 during TDI inhalation(left). Results of TDI inhalation challenge test by closed-circuit devices in subject 1-3 (right)**

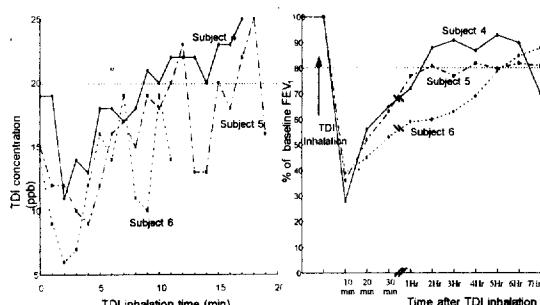
**Table 3. Results of TDI inhalation challenge tests by closed circuit devices**

Subject of TDI exposure	TDI concentration during test			Maximal Fall in FEV <sub>1</sub> (%)	Type of Reaction
	Mean*	S.D.*	Range*		
1	20min	20.5	5.5	10-30	40 Early
2	20min	19.4	3.7	14-27	25 Late
3	20min	20.1	4.2	14-28	67 Early
4	17min	19.3	3.9	11-27	72 Dual
5	19min	16.3	4.4	9-25	64 Dual
6	11min	12.6	4.2	5-19	61 PI
7	20min	10.4	2.7	4-16	40 Late

\* : ppb(parts per billion)

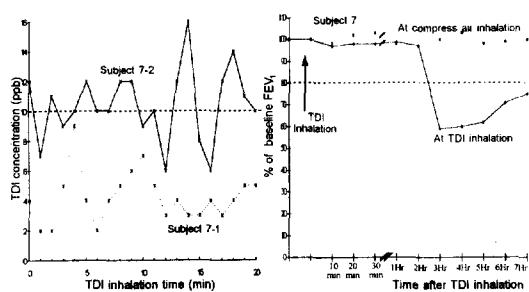
PI : Atypical prolonged immediate reaction

5례에서 TDI 폭로허용 최고한도인 20ppb 이상으로 흡입되었으며 그중 2례에서 조기 천식반응, 1례에서 후기 천식반응, 2례에서 이중 천식반응을 보였다(Fig. 2 및 Fig. 3, subject 1-5). 다른 1례(subject 6)에서는 폭로허용 최고한도인 20ppb 이상의 흡입없이 11분간 평균농도  $12.6 \pm 4.2$  ppb(최소 5ppb, 최대 19ppb)로 흡입후 비전형적인 지속적-즉시형 천식반응을 나타냈다(Fig. 3).



**Fig. 3. TDI concentration recorded in subject 4-6 during TDI inhalation(left). Results of TDI inhalation challenge test by closed-circuit devices in subject 4-6 (right)**

마지막 1예(subject 7)에서는 유발검사 첫째 날 압축공기만을 흡입한 후에는 폐기능의 저하가 나타나지 않으며 이튿날  $4.2 \pm 1.8$  ppb로 흡입 후 20분간 측정한 폐기능상 FEV<sub>1</sub>의 변화가 없었으며 이후 평균농도  $10.4 \pm 2.7$  ppb로 20분간 흡입한 후 관찰한 결과 흡입 3시간 후 FEV<sub>1</sub>이 40% 감소하는 후기 천식반응을 보였다(Fig. 4).



**Fig. 4. TDI concentration recorded in subject 7 during TDI inhalation(left). Results of TDI challenge test with compress air only and TDI by closed-circuit devices (right).**

### 3. 유발시험중 TDI 농도변화 및 환자 반응

TDI 흡입시 1분간격으로 측정한 흡입 TDI의 농도는 환자의 흡입상태에 따라 다소 변화를 보였으며 그때마다 압축공기 A 및 B의 유속을 각각 조절하여 흡입되는 TDI의 농도를 일정하게 유지하도록 시도하였다(Fig. 2, Fig. 3 및 Fig. 4). 즉 3례(subject 1, 2, 3)에서 20분 흡입과정 중 각각 11분(55%), 7분(35%) 및 9분(45%)동안 흡입되는 TDI의 농도가 폭로허용 최고한도인 20ppb 이상으로 올라갔으며 2례(Subject 4, 5)에서는 각각 17분 및 19분 흡입과정중 7분(41.1%) 및 3분(15.8%)동안 20ppb이상으로 올라갔다(Fig. 2 및 Fig. 3). 이는 유발검사 방법을 흡입 TDI의 농도가 20ppb가 되도록 하였기 때문에 계속해서 상대적으로 많은 양의 TDI-혼합공기가 흡입부로 도달되

며 대상 환자 호흡상태의 작은 변화에 의해서도 TDI 농도가 영향을 받아 기준 농도 이상의 흡입이 일어난 것으로 판단되며, 5례에서 흡입 후반부로 갈수록 기준 농도 이상의 흡입이 많이 나타난 것을 보아도 호흡상태에 의한 영향이 큰 것을 알 수 있다. 이러한 결과를 바탕으로 나머지 2례(Subject 6 및 7)에서는 흡입 TDI의 농도를 낮추고 흡입과정중 일정한 양의 흡기 및 호기를 강조한 결과 20ppb 이상 농도의 흡입은 없었으며 상대적으로 안정된 농도로 흡입을 할 수 있었다(Fig. 3 및 Fig. 4).

7례중 3례(Table 3, subject 4, 5, 6)에서 TDI 흡입 시작후 각각 17분, 19분 및 11분에 흡부 불편감, 호흡곤란 및 천명음을 호소하여 흡입을 중단하였으며 흡입중단 10분 후에 측정한 폐기능 검사상 FEV<sub>1</sub>이 60% 이상 감소하는 심한 천식반응을 보였다. 또한 2례(Table 3, subject 1, 3)에서 TDI를 흡입하는 20분 동안에는 큰 불편감이 없었으나 흡입을 마친 후 곧 심한 호흡곤란이 발생하였고 폐기능 검사상 FEV<sub>1</sub>이 40% 이상 감소하는 소견을 보였으며 나머지 2례(Table 3, subject 2, 7)에서는 TDI 흡입도 중 및 흡입후에 별다른 불편감의 호소는 없었다. 또한 7례 모두에서 전체 검사과정에서 천식증상 이외의 특별한 부작용은 없었다.

### 고 안

Isocyanate는 폴리우레탄 생성에 사용되는 화학물로 악기나 가구의 도장제, 접착제 및 단열재 등에 널리 사용되고 있다. 1951년 Fuchs 와 Valade<sup>21)</sup>가 폴리우레탄을 취급하는 직공에서 천식이 발생됨을 보고한 이래 이 화학물은 직업성 호흡기 질환의 원인물질로서 크게 주목을 받게 되었다. 여러가지 Isocyanate중 가장 문제가 되는 것은 toluene diisocyanate(TDI)로서 작업장에서 주로 2, 4-TDI와 2, 6-TDI

의 혼합물로 이용되고 있다. 국내에서도 1978년 강 등<sup>3)</sup>이 악기제작공에서 생긴 폴리우레탄-직업성천식 1례를 보고한 이래 현재까지 많은 예가 보고되고 있으며, 우리나라 직업성 천식증에서 가장 혼한 유발물질로 알려져 있다<sup>4-14)</sup>.

TDI에 의한 천식이 특이항체를 매개로 한 면역학적 기전으로 일어나는지 또는 비면역학적 기전으로 일어나는지에 대하여는 아직 확실하지 않다. TDI 유발성 천식이 TDI 노출시작부터 중세 발현시까지에 수개월에서 수년사이의 잠복기간이 필요하다는 점과, TDI 천식 환자들중 일부에서 TDI-인혈청 일부민 접합체에 대한 특이 IgE 또는 특이 IgG 항체가 있다는 보고<sup>22, 23)</sup>는 면역학적 기전을 설명하고 있다. 그러나 Danks 등<sup>24)</sup>은 특이 IgE 항체가 전혀 없다고 하였으며, 모든 TDI 천식환자를 면역학적 기전으로 설명할 수 없어 비면역학적 기전에 의한 천식의 가능성성이 많이 설명되고 있다. 즉 TDI 자체의 약리학적 작용으로 cyclic-AMP에 영향을 미쳐서 비반세포에서 탈과립이 잘 일어나게 하여 기관지 수축이 나타나게 할 수 있다<sup>1)</sup>. 또한 최근 기관지 천식의 병태생리에 신경성 염증반응이 중요한 역할을 하는 것으로 보고<sup>25, 26)</sup>되고 있는 상태로 TDI 천식에서도 신경성 염증반응의 중요성이 강조되고 있다. 즉 Sheppard 등<sup>27)</sup>은 TDI가 capsaicin-sensitive sensory nerve의 efferent function을 활성화시켜 기관지 평활근이 substance P등의 neuropeptide들에 의해 수축되기 쉽게 하고 또한 neuropeptide를 분해하는 효소인 neutral endopeptidase를 억제하여 substance P 및 다른 tachykinin들의 기관지 평활근에 미치는 영향을 증폭시켜 천식을 유발하며 sensory neuron에 대한 TDI의 작용이 선택적인 capsaicin 억제제인 Ruthenium red 또는 prostaglandin 합성 억제제인 indomethacin에 의해 억제되는 것을 밝혀 TDI의 이러한 작용이 간

접적인 효과일 것이라고 하였다. 또한 IgE-매개 반응의 경우 비반세포 및 호산구가 중요한 역할을 하는 염증반응으로 보고되고 있으나 TDI 천식 환자에서 나타나는 후기 또는 이중 천식반응에서는 호중구가 염증반응에 중요하게 관계되는 것으로 보고되고 있다<sup>28)</sup>. 또한 최근에는 천식발생에 있어서 유전적 소인에 대한 연구가 활발하며, 그 결과 Bignon 등<sup>29)</sup>에 의하면 특이 HLA-class II alleles가 isocyanate 유발성 천식의 감수성과 저항성에 관여한다고 하였으며, Balboni 등<sup>30)</sup>은 특히 HLA-DQB1\*0503은 57번째 아미노산이 aspartic acid로 되어 있고 이런 경우 isocyanate 유발성 천식에 감수성이 있으며 HLA-DQB1\*0501은 57번째 아미노산이 valine으로 되어 있으며 이런 사람은 isocyanate 유발성 천식에 저항성이 있다고 하였다. 이러한 사실을 종합해보면 TDI 유발성 천식은 특히 유전적 소인이 있는 사람에게서 다양한 면역학적 또는 비면역학적 병인에 의하여 생긴다고 할 수 있겠다.

TDI 천식의 병인에 관계없이 천식증상이 생긴 이후에도 계속적으로 TDI에 노출시에는 영구적인 기도 손상 또는 비가역적인 기도폐쇄에 이르게 된다는 것이 보고되고 있는 만큼 TDI 천식이 의심되는 경우 빠른 진단 및 진단 후 더이상의 TDI에 노출되지 않도록 하는 것이 환자의 치료에 있어서 가장 중요하다<sup>31, 32)</sup>.

TDI 유발성 천식의 진단에 있어서는 정확한 병력의 청취가 필요하며, 천식 증상이 직업과 관련하여 나타나고 일을 하지 않을 때에 증상이 호전되며 직장에 복귀하였을 때 재발하는 양상이 중요하다. 그러나 TDI 천식의 확진에 도움이 되는 생화학적 또는 혈청학적 진단방법은 현재 없는 상태로 폐기능 검사, 피부반응검사 및 특이 항체의 측정만으로는 진단이 가능하지 않다. 기관지 천식의 진단에 있어서 휴대용 최고유속측정기를 이용한 최고 호기속도

(PEFR)의 연속적 측정이 좋은 결과를 나타낸다는 보고<sup>33)</sup> 아래 Burge 등<sup>34)</sup>은 TDI 천식의 진단에 있어서 TDI 노출 전·후의 최고유속의 변화를 측정함으로써 진단이 가능하다고 하였다. 이러한 TDI 노출 전·후의 최고유속의 변화 또는 비특이적 기도과민 반응상태의 변화 측정은 현재 isocyanate뿐만 아니라 다른 유발물질에 의한 직업성 천식의 진단에 많이 이용되고 있으며, Cote 등<sup>16)</sup>에 의하면 20명의 western red cedar 유발성 천식환자를 대상으로 특이 기관지유발시험과 비교시 최고유속의 변화는 직업성 천식 진단시 민감도 86%, 특이도 89%였으며 비특이적 기도과민성의 변화는 민감도 62%, 특이도 78%였다고 하였으며, 61명의 직업성 천식환자를 대상으로 한 Perrin 등<sup>35)</sup>의 연구에서는 이보다 다소 낮은 민감도 및 특이도를 나타냈다.

즉 TDI 유발성 천식의 진단은 TDI-흡입 기관지유발시험에 가장 좋으며 TDI 흡입후 폐기능의 감소를 확인하여야만 확진이 가능하다. 유발물질에 대한 흡입 유발시험은 Pepys 등<sup>36)</sup>이 처음 제안한 이래 그와 동일한 방법 또는 약간 변형된 방법으로 시행되어 왔다. 이 방법은 작은 검사실에서 환자가 직장에서와 같은 일을 함으로써 직장내의 노출환경과 유사한 상태를 만들어 폐기능을 측정하는 것으로 이러한 유발검사로 직업성 천식을 일으키는 새로운 유발물질들이 많이 밝혀졌으며, 유발물질 노출시에 일어나는 일시적인 반응상태 및 기도수축의 병태생리 이해에 많은 도움이 되어왔다. 실제 국내에서도 TDI 유발성 천식 진단시 이러한 방법을 변형하여 검사실에서 TDI를 이용하여 작업장에서와 같은 일을 하게 하거나<sup>5, 7, 8)</sup> 또는 작은 용기에 TDI를 담은 후 환자의 얼굴에 대고 정상호흡을 하면서 흡입시키는 방법<sup>9, 10, 13, 14)</sup>으로 시행되어 왔다. 그러나 이러한 유발검사 방법은 몇가지 제한점 및 위험성이 제기되고

있는 바, 첫째로 흡입되는 유발물질의 농도가 정확히 측정되지 않아 폭로허용 최고한도 농도 이상의 흡입이 일어날 수 있고 그로 인하여 예상하지 못한 심한 기도수축반응이 나타날 수 있으며, 둘째 임계농도 이상의 흡입으로 인한 직접적인 기도자극으로 인하여 기도수축이 일어날 수 있고 그러한 경우 실제 천식반응과 구별이 어려운 경우가 많다. 세째로 흡입한 유발물질을 일정한 농도로 안정되게 유지할 수 없으며, 네째 환자뿐만 아니라 검사를 시행하는 의료인에게 유발물질에 대한 감작이 일어날 가능성이 있다.

TDI 기관지 유발시험에서 이러한 문제점을 극복하기 위한 방법으로 일정한 온도 및 습도를 유지하는 작은 유발 검사실에서 TDI-혼합공기가 일정하게 흐르는 동안 환자가 흡입하도록 하며, 환자와 근접한 지점에 있는 TDI 농도 측정 장치에서 측정한 TDI 농도를 보면서 TDI-혼합공기의 유속을 조절하여 흡입 TDI 농도를 조절하는 방법<sup>17)</sup> 또는 관을 통하여 흘러온 TDI-혼합공기를 환기장치가 있는 후드 아래에서 마스크를 통하여 흡입하고, 흡입 직전에 TDI 농도를 측정하여 조절하는 준-폐쇄회로 방식<sup>18)</sup>이 소개되어 널리 이용되어 왔다. 한편 Cloutier 등<sup>37)</sup>이 분말형태의 물질에 대한 유발검사에서 폐쇄회로 방식의 유발검사 방법을 제안한 이래, 1992년 Vandenplas 등<sup>19)</sup>은 isocyanate에 의한 천식환자의 유발검사에 있어서 완전한 폐쇄회로 방식을 고안하여 20명의 환자를 대상으로 유발검사를 시행한 결과, 폐쇄회로 방식이 기존의 유발검사실 방법보다 isocyanate 농도를 더 일정하고 안정되게 유지할 수 있었으며, 흡입 TDI 농도가 노출허용 임계농도인 20ppb 이상으로 올라가는 경우가 기존 방식의 11.3%에서 폐쇄회로 방식의 4.5%로 의의있게 감소하면서 동일한 검사 결과를 나타낸다고 보고하였다.

Vandenplas 등<sup>19)</sup>의 폐쇄회로 방식의 도안을 참고로 고안된 본 연구의 폐쇄회로장치는 위의 장치와 비교시 일부 차이점이 있다. 즉 Vandenplas의 장치에서는 본 연구에서의 장치 (Fig. 1)중 Line B에 해당하는 압축공기 흐름의 유속, 온도 및 습도를 측정하여 일정하게 유지(유속 32L/min, 온도 24°C, 습도 50%)하도록 하였으며, 이 압축공기가 isocyanate가 든 유리플라스크를 지난 저속의 isocyanate-혼합 압축공기와 합쳐져 큰 크기(109×13cm)의 플라스틱 유리관으로 된 운반부(delivery system)에 도달하며 운반부의 중앙에 위치한 통로를 통하여 환자가 isocyanate-압축공기를 흡입하게 하였다. 또한 운반부는 펌프의 작용으로 중앙이 2cmH<sub>2</sub>O 정도의 음압이 되게하여 공기의 흐름을 일정하게 하였다. 이렇게 하여서 일정한 흐름의 공기를 흡입할 수 있게 고안하였고 흡입하는 isocyanate의 농도는 MDA-7100 측정기로 측정하여 필요시에는 isocyanate가 든 유리플라스크를 지나는 저속의 압축공기(Fig 1의 line A에 해당)의 유속만을 조절하여 일정한 농도가 흡입되게 하였다.

이에 반하여 본 연구에서는 기본 형태는 유지한 상태에서 장치를 간략화하기 위하여 압축공기의 온도 및 습도는 측정하지 않았으며 대신 계절에 관계없이 검사실 실내온도를 22~24°C로 일정하게 유지하였으며 TDI를 담는 유리병을 항상 60°C로 일정하게 예열하여 흡입에 적당한 공기의 흐름을 유지하게 하였다. 또한 TDI 운반부를 변형하여 저속의 TDI-압축공기와 고속의 압축공기를 고르게 혼합시키기 위한 가스혼합병(mixing chamber, Fig 1)을 설치하였다. 이런 방법으로 보다 간단히 변형된 폐쇄회로 장치의 단점으로는 흡입되는 TDI의 농도를 조절하기 위해서는 압축공기 A 및 B의 유속을 모두 조절하여야 할 경우가 많았으며, 그러한 경우에도 두 압축공기 유속의 합이 평균

9L/min으로 유지하게 하였다. 이런 방법으로 유발검사를 시행한 결과, 2예(Subject 4, 5)에서는 TDI 흡입 초기 TDI의 농도가 처음에 감소하였다가 흡입 후반부에서는 증가하는 소견을 보였는데 이는 처음 흡입시에는 환자의 호흡 양상이 안정되어 TDI-혼합공기를 쉽게 흡입하였으나 흡입 후반부로 갈수록 천식반응으로 인하여 폐기능이 저하되어 호흡양이 감소되어 혼합병으로 도달된 TDI가 고르게 흡입되지 않아 불규칙적이고 높은 흡입 농도를 나타낸 것으로 판단되었다. 또한 7예에서 1분간격으로 측정한 흡입-TDI 농도의 표준편차는 2.7ppb에서 5.5ppb로 다소 검사방법이 달라 직접 비교할 수는 없으나 17예의 환자를 대상으로 120분에서 240분 동안 TDI를 흡입하면서 2분간격으로 TDI의 농도를 측정한 Vandenplas 등의<sup>19)</sup> 연구에서의 표준편차 0.9~5.2ppb와 비교시 전체적인 농도 변동의 차이는 없어 보이나 개별 환자의 농도변화를 살펴보면 본 연구에서 다소 큰 농도 변화를 보이는 것으로 나타났으며 이러한 문제점을 극복하기 위한 세부적인 보완이 필요한 것으로 사료된다.

TDI에 대한 폭로허용 최고한도(Threshold limit value ceiling, TLVC)는 20ppb로서 이 이상의 농도에 노출시에는 TDI 천식환자에서 매우 심한 천식발작이 일어날 위험성이 있다. 또한 20ppb 이상의 TDI 농도는 정상인에서도 기관지 점막에 대한 직접적인 자극 효과가 있으며, TDI에 감작되지 않은 일반 천식환자에서도 비특이적으로 기도수축을 유발할 수 있다<sup>38)</sup>. TDI 유발성 천식을 진단하는데는 이러한 TDI의 비특이적 기도자극 효과에 의한 기도반응과 특이 감작에 의한 진성 천식반응을 감별하는 것이 중요한 부분이기 때문에 TDI 유발검사시 흡입되는 TDI의 농도를 20ppb 이하로 유지하는 것이 중요하다<sup>39)</sup>. 따라서 유발검사시 일반적으로 흡입되는 TDI의 농도 또는 흡입시간을

낮은 수준에서 점차 올려가는 방법이 이용되고 있다. 즉 흡입하는 TDI의 농도를 20ppb 또는 그 이하로 일정하게 유지하면서 흡입 시간을 한번 흡입, 30초, 1분, 5분, 10분, 20분 및 1시간 순으로 올려가면서 폐기능을 측정하는 방법 또는 흡입되는 TDI의 농도를 0ppb, 5ppb, 10ppb, 20ppb로 올려가면서 20분 내외로 흡입하는 방법 등이 이용되나 유발검사를 완전히 끝내기에는 많은 시간이 필요하다는 단점이 있으며, 현재까지 표준화된 TDI 유발시험 방법은 없는 상태로 검사를 시행하는 기관마다 각각 다른 방법으로 시행되고 있다<sup>17, 18, 19, 28, 32)</sup>.

7례를 대상으로 한 본 연구에서도 처음 5례(subject 1-5)에서는 폭로허용 최고한도인 20ppb를 20분간 흡입하는 방법으로 시행되었으며, 그 결과 1분 간격으로 측정한 TDI의 농도가 5례 모두에서 흡입과정 중 20ppb 이상으로 나타났으며 그중 3례(60%)에서 FEV<sub>1</sub>이 60% 이상 감소하는 심한 천식발작이 나타났다. 그러나 조기 천식반응만을 보인 2례(subject 1,3)의 환자는 작업장 내에서의 천식 증상에 관한 문진상에서도 TDI-노출 작업 직후 곧 천식 증상이 나타나는 조기 반응의 양상을 보였고 5례 모두에서 병력상 TDI 유발성 천식이 강력히 의심되는 상태여서 비록 검사과정중 20ppb 이상의 TDI 흡입이 있었으나 TDI 유발성 천식으로 진단하기에 큰 무리는 없는 것으로 추측되었으나, 기존의 천식이 TDI에 의해 악화되었을 가능성이나 TDI에 의한 비특이적 자극으로 인한 기관지 수축의 가능성을 완전히 배제할 수는 없겠다. 위의 5례 검사 결과를 바탕으로, 1례(subject 6)에서는 흡입하는 TDI의 농도를 약간 낮췄으며 평균 농도  $12.6 \pm 4.2$  ppb (최저 5ppb, 최고 19ppb)의 TDI를 11분간 흡입후 호흡곤란, 천명음 등이 나타났으며 7시간 동안 폐기능을 측정한 결과 비전형적인 반응인 지속적-즉시형(prolonged immediate) 양상이

나타났다. 마지막 1례(subject 7)에서는 환자의 동의아래 이를에 걸쳐서 검사를 시행하였는데, 첫째날에는 TDI 흡입없이 압축공기만을 흡입한 후 폐기능을 측정한 결과 폐기능의 큰 변화가 없음이 확인되어, 폐쇄회로 장치로 20분간 흡입하는 자체가 환자의 상태에 큰 영향을 미치지 않는 것을 증명할 수 있었으며 아울러 FEV<sub>1</sub>의 일중변화가 검사결과에 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 그리고 이를째 평균농도  $4.2 \pm 1.8$  ppb로 20분간 흡입 후 관찰한 결과 조기천식반응의 양상이 없어 곧 평균 농도  $10.4 \pm 2.7$  ppb로 다시 흡입시켰으며 흡입 3시간 후 FEV<sub>1</sub>이 40% 감소하는 후기 천식반응을 보였다. 본 예에서는 이를간의 검사기간동안 특별한 불편감이 없었으며 흡입되는 TDI의 농도도 큰 굴곡을 보이지 않아 앞서의 20ppb로 흡입한 검사보다도 더 좋은 방법으로 추측되었다(Fig. 4).

또한 본 연구과정 중 검사실 내부의 TDI의 농도를 특별히 측정하지는 않았으나, 검사실내에 TDI의 노출을 의심할 만한 소견은 없었으며 검사를 시행하는 의료인에게도 특별한 불편감 또는 어려움이 없었다.

이상의 결과로 폐쇄회로 장치에 의한 TDI-흡입 기관지유발 시험은 환자가 흡입하는 TDI의 농도에 대한 정확한 측정 및 조절이 가능하여 항상 일정한 농도로 흡입을 할 수 있으며 검사시행 의료인에게 TDI의 노출 위험성 없이 안전하게 시행할 수 있는 유용한 방법으로 사료된다. 향후 가장 효율적인 TDI의 흡입농도 및 흡입 시간 등에 대한 연구가 필요할 것으로 사료되며 이를 통하여 우리나라 TDI-흡입 기관지유발시험을 표준화할 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

TDI-흡입 기관지유발시험시 흡입하는 TDI의 농도를 일정하게 하고 환자 이외의 의료인에게 TDI의 노출없이 검사를 시행하고자 폐쇄회로 장치를 고안하여 병력상 TDI-유발성 천식이 의심되는 7례에서 TDI-흡입 유발시험을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 6례에서 TDI의 농도를 20ppb로 유지한 상태에서 20분간 TDI를 흡입하는 방법으로 시행한 결과, 5례(83.3%)에서 1분 간격으로 측정한 TDI의 농도가 폭로허용 최고한도인 20ppb 이상으로 올라갔으며 그중 2례(40%)에서 조기 천식반응, 2례(40%)에서 이중 천식반응 그리고 1례(20%)에서 후기 천식반응을 보였다.

2. TDI 농도를 20ppb로 시행한 다른 1예(16.7%)에서 TDI의 농도를 폭로허용 최고한도인 20ppb 이하로 유지할 수 있었으며 평균 농도  $12.6 \pm 4.2$  ppb로 11분간 흡입 후 지속적-즉시형 천식반응을 나타냈다.

3. 1례에서 검사 첫째날 폐쇄회로 장치로 압축공기만을 20분간 흡입 후 시행한 유발검사에서 압축 공기 흡입 전·후의 폐기능의 변화는 없었으며 이를째 TDI 농도를  $4.2 \pm 1.8$  ppb로 하여 20분 흡입 후 20분간 관찰하였으나 반응이 없었고,  $10.4 \pm 2.7$  ppb로 20분간 다시 흡입한 결과 흡입 3시간 후에 FEV<sub>1</sub>이 41% 감소하는 후기 천식반응을 보였다.

이상의 결과로 폐쇄회로 장치에 의한 TDI-흡입 유발시험은 TDI의 농도를 일정하게 유지, 조절할 수 있으며 검사시행 의료인에게 TDI의 노출 위험성 없이 안전하게 시행할 수 있는 유용한 방법으로 사료된다.

-Abstract-

**Toluene diisocyanate inhalation bronchial challenge test with a closed -circuit device**

Cheol Woo Kim, M.D., Young Hwa Choi, M.D.  
Suck Min Kang, M.D., Jung Won Park, M. D.,  
and Chein-Soo Hong, M.D.

*Department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of Medicine,  
Seoul, Korea*

Occupational asthma is the most common respiratory disease related to the working environments. Isocyanates, especially toluene diisocyanate(TDI), are currently the most common cause of occupational asthma both in Korea and in other industrialized countries. The diagnosis of TDI-induced asthma can be confirmed by inhalation challenge test, usually performed in small challenge room. But there are several pitfalls in this method. Inhaled TDI concentrations can not be checked accurately and may not remain stable throughout the procedure. And there are some risk of sensitization to an nonsensitized medical personnel participated in the test. To overcome these problems we simply modified previously reported closed -circuit methodology and made a simple closed -circuit device for challenge test, and then performed inhalation challenge test to 7 bronchial asthmatics who were suspected TDI-induced asthma by personal and occupational history. Of the 7 cases, we designed challenge test to inhale 20ppb concentrations

of TDI for 20 minutes in 5 cases. During inhalation we checked inhaled TDI concentration at 1 minute interval, and the concentrations were frequently exceeded the recommended threshold limit value ceiling(TLVC) of 20ppb in all 5 cases and severe bronchial reactions were noted. Thus 6th case was recommended to inhale subirritant concentration(mean  $12.6 \pm 4.2$  ppb) of TDI not exceeding the TLVC. After inhalation for 11 minutes, he complained of dyspnea and wheezing, and atypical prolonged immediate reaction was noted on serial pulmonary function monitoring. The last 7th case inhaled compressed air only as placebo on first day and no significant change of FEV<sub>1</sub> was seen. On second day he inhaled  $4.2 \pm 1.8$  ppb concentration of TDI for 20 minutes, but no immediate reaction was developed. Thus he inhaled  $10.4 \pm 2.7$  ppb concentration of TDI again, and on serial pulmonary function monitoring, isolated late asthmatic reaction was noted. So we concluded that inhalation challenge test with simply modified closed-circuit device was a clinically useful and reliable methodology for the diagnosis of TDI-induced asthma.

**Key Word :** Toluene diisocyanate(TDI), Inhalation challenge, Closed-circuit device

#### 참 고 문 현

- 1) Chan-Yeung M, Lam S: Occupational asthma. Am Rev Respir Dis 133:686-

703, 1986

- 2) Chan-Yeung M, Malo J-L: Aetiological agents in occupational agents in occupational asthma. Eur Respir J 7:346-71, 1994
- 3) 강석영: Polyurethane 흡입으로 발생한 직업성 기관지천식 1예. 대한 알레르기학회 제5회 학술대회 초록집 p8-9, 1978
- 4) 김동순, 신상범: TDI에 의한 직업성 기관지천식 1예. 알레르기 4:156-160, 1984
- 5) 최연극, 조현숙, 조동규, 정태훈, 김능수: TDI에 의한 직업성 기관지천식 1예. 알레르기 4:161-7, 1984
- 6) 구철희, 홍천수, 오승현, 허갑범, 이상용: TDI에 의한 직업성 기관지천식 4예. 제12회 대한 알레르기학회 추계학술대회 초록집 p109, 1985
- 7) 남송현, 김상곤, 권오선, 박성우, 김교명: Isocyanate에 의한 직업성 기관지천식 1예. 알레르기 5:121, 1985
- 8) 장석일, 고형범, 김명수, 강석영, 최병휘, 민경업, 김유영: 냉동기 제작 공장직공에 발생한 TDI 천식 1예. 알레르기 6:219-24, 1986
- 9) 이미경, 박해심, 홍천수: TDI에 의한 천식 7예 및 유발검사 방법. 알레르기 9:508, 1989(초록)
- 10) 박해심, 조영수, 임연식, 유남수, 조동일, 김재원, 김수근: 전신 증세를 동반한 Toluene diisocyanate와 diphenylmethane diisocyanate의한 직업성 천식 1예. 알레르기 11:70-5, 1991
- 11) 최호천, 김승옥, 박건택, 최태섭, 장석일, 민경업, 김유영: TDI(Toluene diisocyanate)천식 이후에 발생한 무우(Radish)에 대한 과민반응 1예. 알레르기 11:489-95, 1991

- 12) 박해심, 박재남, 김재원, 김수근: Toluene diisocyanate에 노출된 근로자들에서 직업 천식의 빈도 및 TDI 특이 항체의 측정. 알레르기 11 : 562, 1991(초록)
- 13) 이남호, 박중원, 홍천수: TDI천식 진단을 위한 TDI흡입유발반응검사 후 비특이적 기관지 과민성의 변화에 관한 연구. 알레르기 11 : 567-74, 1991
- 14) 최동철, 조상현, 민경업, 김유영, 장석일: Toluene diisocyanate에 의한 천식과 무우 알레르기와의 관계. 알레르기 12 : 194 - 202, 1992
- 15) Malo J-L, Chezzo H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A: Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? Am Rev Respir Dis 143 : 528 - 32, 1991
- 16) Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M: Sensitivity and specificity of PC<sub>20</sub> and peak expiratory flow rate in cedar asthma. J Allergy Clin Immunol 85 : 592 - 8, 1990
- 17) Butcher BT, Kan RM, O'Neil CE, Wilson MR, Dharmarajan V, Salvaggio JE, Weill H: Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate(TDI)- sensitive workers. J Allergy Clin Immunol 64 : 146 - 52, 1979
- 18) Gerblich AA, Horowitz J, Chester EH, Schwartz HJ, Fleming GM: A proposed standardized method for bronchoprovocation tests in tolune diisocyanate-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 64 : 658 - 61, 1979
- 19) Vandenplas O, Malo J-L, Cartier A, Perreault G, Cloutier Y: Closed-circuit methodology for inhalation challenge tests with isocyanates. Am Rev Respir Dis 145 : 582 - 7, 1992
- 20) Chai H, Farr RS, Froehlich LA: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol 56 : 323 - 7, 1975
- 21) Fuchs S, Valade P: Etude clinique et experimentale sur queles cas d'intoxication par les Desmodur T(Diisocyanate de Tolyene 1-2-4 et 1-2-6). Archives des maladies professionnelles de medicine du travail et de securite sociale 12 : 191 - 6, 1951 cited by Butcher et al: Longitudinal study of workers employed in the manufacturer of TDI. Am Rev Respir Dis 166 : 411 - 4, 1977
- 22) Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE: Radioallergosorbent testing with p-toyl mono-isocyanate in toluene diisocyanate worker. Clin Allergy 13 : 31 - 4, 1983
- 23) Keskinen H, Tupasela O, Tuikainen U, Nordman H: Experience of specific IgE antibodies in asthma due to dissocyanate. Clin Allergy 18 : 597 - 604, 1988
- 24) Danks JM, Cromwell O, Buckingham JA, Newman-Taylor AJ, Davies RJ: Toluene diisocyanate induced asthma: evaluation of antibodies in the serum of affected workers against a tolyl mono-isocyanate protein conjugate. Clin Allergy 11 : 161 - 8, 1981
- 25) Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG: Neuropeptides in the respiratory tract: part I. Am Rev Respir Dis 144 : 1187 - 98, 1991
- 26) Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG: Neuropeptides in the respiratory tract:

- part II. Am Rev Respir Dis 144 : 1391 - 9, 1991
- 27) Sheppard D, Thompson JE, Scypinski L, Dusser D, Nadel JA, Borson DB: Toluene diisocyanate increase airway responsiveness to substance P and decrease airway neutral endopeptidase. J Clin Invest 81 : 1111 - 5, 1988
- 28) Fabbri LM, Boschetto P, Zocca E, Milani G, Piviroto F, Plebani M: Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocuanate. Am Rev Respir Dis 136 : 36 - 42, 1987
- 29) Bignon JS, Aron Y, Ju LY, Ju LY, Kopferschmitt MC, Garnier R, Charron D, Swierczewski E: HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. Am Rev Resp Crit Care Med 149 : 71 - 5, 1994
- 30) Balboni A, Fabbri LM, Mapp CE, Ciaccia A, Gandini E, Caricordi OR: Presence of DQBI alleles with aspartic acid in position 57 is a risk factor for isocyanate-induced asthma in exposed workers. Hum Immunol 59 : 147 - 52, 1994
- 31) Mapp CE, Corona PC, Marzo ND, Fabbri L: Persistent asthma due to isocyanate: a follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocuanate. Am Rev Respir Dis 137 : 1326 - 9, 1988
- 32) Baur X: Isocyanate. Clinical and Experimental Allergy 21(S1) : 241 - 6, 1991
- 33) Clark TJH, Hetzel MR: Diurnal variation of asthma. Br J Dis Chest 71 : 87 - 92, 1977
- 34) Burge PS, O'Brien IM, Harries MG: Peak flow rates records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. Thorax 34 : 317 - 23, 1979
- 35) Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Cartier A, Boulet L-P, Cote J, Malo JL: Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenges. Eur Respir J 5 : 40 - 8, 1992
- 36) Pepys J, Hutchcroft BJ: Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Am Rev Respir Dis 112 : 829 - 59, 1975
- 37) Cloutier Y, Lagier F, Lemieux R, Blais MC, St-Arnaud C, Cartier A, Malo JL: New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents in powder form. Eur Respir J 2 : 769 - 77, 1989
- 38) American Conference of Government Industrial Hygienists. In: TLV. Threshold limit values and biological exposure indices for 1986 - 1987. ACGIH, Cincinnati, 1987
- 39) Malo JL: Compensation for occupational asthma in Quebec. Chest 98(suppl) : 236S - 239S, 1990